ITEM 268 : HYPERCALCÉMIE

Hypercalcémie = **calcémie > 2,6 mmol/L** (N = 2,2-2,6), vérifiée par 2 dosages successifs en dehors des formes graves **ou calcémie ionisée > 1,35 mmol/l.**
- **Correction selon l'albumine** : **calcémie corrigée** = **calcémie totale + 0,025 (40 – albuminémie).**
- **Calcium ionisé** (fraction libre = 50 %, indépendante des protéines) : norme = **1,15 – 1,35 mmol/L** *(> 1,30 mmol/L dans le collège de néphrologie)*.
➔ Le calcium ionisé varie avec le **pH** (↗ par l'acidose) et la **phosphatémie** (↘ par l'hypophosphatémie).

PHYSIOLOGIE	Régulation	Deux sources principales de calcium : tube digestif (alimentation = 1000 mg/j) et os. 2 hormones principales régulent la calcémie : PTH et vitamine D. - **PTH** : ↗ remodelage osseux, réabsorption rénale, excrétion de phosphore et hydroxylation de vitamine D. - **1,25-OH-vitamine D (calcitriol)** : ↗ absorption digestive, ↗ résorption osseuse, facilite l'action rénale de la PTH - **Calcitonine thyroïdienne** : ↘ absorption digestive, ↗ fixation osseuse, ↘ réabsorption rénale - Au niveau rénal : réabsorption passive avec le flux sodé au niveau du **tube contourné proximal** (70%), au niveau de **l'anse de Henlé** (20%) et au niveau du **tube contourné distal** (10% ➔ régulé par la PTH) ➔ Sécrétion de PTH régulée par le récepteur sensible au calcium (CaSR) sur les cellules parathyroïdiennes et les cellules tubaires rénales.
	Cause d'hyper-calcémie	-↗ **Activité ostéolytique** (plus fréquent) : ↗ PTH (ou analogue PTHrp), MT ostéolytique, ↗ IL-6 (myélome) -↘ **Excrétion rénale du calcium** : diurétique thiazidique, lithium, hypercalcémie hypocalciurie familiale -↗ **Absorption digestive** : excès de vitamine D (surdosage thérapeutique, excès de production par granulome), excès majeur d'apports calciques alimentaires.
ÉTIOLOGIE	**Hyper-parathyroïdie primaire**	= 1re cause d'hypercalcémie (60 % des cas), généralement modérée < 2,75 mmol/L. - Généralement chronique (90 % des hypercalcémies en ambulatoire), fluctuante. - ↗ PTH : hypercalcémie avec hypercalciurie, hypophosphorémie avec hyperphosphaturie.
	Pathologie maligne	- **Métastase ostéolytique** : principalement poumon, prostate, rein, sein, thyroïde. - **Syndrome paranéoplasique** (sécrétion inappropriée de PTHrp) : principalement cancer épidermoïde (ORL, vessie, œsophage), cancer du rein, cancer bronchique non à petites cellules, cancer de l'ovaire. ➔ Effet identique à la PTH, sauf au niveau de l'hydroxylation de vitamine D. - **Myélome multiple**, plus rarement **lymphome, leucémie** : sécrétion inappropriée **d'IL6** par les plasmocytes.
	Iatrogène	- **Prise excessive de calcium oral** du « syndrome des buveurs de lait » (surtout en cas d'insuffisance rénale). - **Vitamine D** (active surtout : calcitriol, calcidiol) : ↗ de l'absorption intestinale de calcium. - **Vitamine A, rétinoïdes en dermatologie** (doses > 50 000 UI/jour) : ↗ résorption osseuse. - **Lithium** : stimulation des cellules parathyroïdiennes (↗PTH) et de la réabsorption tubulaire. - **Diurétique thiazidique** : ↗ réabsorption de calcium au tube contourné distal.
	Autres (5 %)	- **Sarcoïdose** ou **autre granulomatose** (**tuberculose, coccidioïdomycose, histoplasmose, maladie de Hodgkin,** 1/3 des **lymphomes non hodgkinien**) : activité 1-hydroxylase des macrophages. - **Hyperthyroïdie** : hypercalcémie modérée dans 15-20 % des cas par ↗ résorption osseuse. - Autre cause endocrinienne (rare) : **insuffisance surrénale aiguë**, **phéochromocytome, acromégalie.** - **Immobilisation prolongée** complète liée à l'absence de contrainte mécanique (surtout en cas de maladie osseuse de Paget).
		Hypercalcémie hypocalciurique bénigne familiale : = Affection autosomique dominante rare : mutation du gène du récepteur sensible au calcium des cellules parathyroïdiennes et tubulaires rénales. - Généralement asymptomatique. - PTH normale ou augmentée avec calciurie/créatininurie < 0,01 et FECa < 1 %.
MANIFESTATIONS	SG	- **Asthénie physique ou psychique, amaigrissement, anorexie**, **céphalées**, **adynamie**, **perte d'autonomie.** - **Fièvre.**
	Digestif	**Nausées** et **vomissements**, **douleurs abdominales diffuses ou épigastriques** (parfois pseudo-chirurgicale), **constipation** (parésie des fibres lisses) voire **syndrome pseudo- occlusif.** - Poussées de **pancréatite aiguë** (rare).
	Neurologique	- **Syndrome pseudo-polynévritique : hyporéflexie/aréflexie, paralysie distale.** - **Syndrome pseudo-myopathique : hypotonie.** - **Troubles de la vigilance : syndrome confusionnel, épisodes hallucinatoires ou psychotiques, somnolence**, jusqu'au **coma.** - **Symptômes psychiatriques** : **agitation, déficits cognitifs, syndrome dépressif**…
	Rénal	- **Syndrome polyuro-polydipsique** (20 % des cas) : **diabète insipide néphrogénique** (résistance rénale à l'action de l'ADH) avec **fuite de Na+ et K+.** - **Déshydratation extra-cellulaire** (par diminution de la réabsorption de sodium) (avec HTA paradoxale), avec risque d'**IRA fonctionnelle** (entraînant une réabsorption réactionnelle de sodium et de calcium, entretenant l'hypercalcémie).
	Cardiaque	- **Hypertension artérielle.** - **Tachycardie, malaise/perte de connaissance.** - **Arrêt cardiaque.** - **ECG** : tachycardie sinusale, raccourcissement de l'espace QT (avec aspect en cupule), aplatissement de l'onde T, allongement du PR. - Signes de gravité : • **Trouble du rythme** : **extra-systole ventriculaire, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et auriculaire.** • **Trouble de conduction** : **BAV.**
	Calcifications ectopiques si hypercalcémie chronique	- Rénale : **lithiase rénale calcique récidivante et bilatérale** (colique néphrétique, infection urinaire), **néphrocalcinose, IRC obstructive.** - Pancréatique : **pancréatite chronique calcifiante.** - Digestive : **lithiase biliaire.** - Ostéo-articulaire : **ostéoporose, douleur osseuse peu spécifique, chondrocalcinose**, **tuméfaction osseuse** (ostéite fibreuse kystique), **fractures spontanées** (rares). - **Troubles cardiovasculaires** : médiacalcose touchant les artères coronaires, les valves cardiaques et les fibres myocardiques.

HYPERCALCÉMIE AIGUË

= Calcémie **> 3,5 mmol/L (ou > 3 mmol/L avec des signes cliniques de mauvaise tolérance)** : généralement de cause néoplasique ➔ urgence diagnostique et thérapeutique.

DG

- Suspicion d'hypercalcémie devant la présence de signes évocateurs (exacerbés) :
  . Fièvre.
  . Troubles de la vigilance, obnubilation +/- coma.
  . Douleurs abdominales pseudo-chirurgicales avec vomissements.
  . Déshydratation extracellulaire avec insuffisance rénale aiguë.
- Confirmation par dosage de la calcémie et de l'albuminémie ou du calcium ionisé.
- Évaluer le retentissement : examen clinique complet, bilan standard (**ionogramme, bilan rénal**), **ECG.**
- Facteurs d'aggravation : **prise de digitalique, hypokaliémie (diurétiques…)**

→ Traitement en urgence sans attendre le résultat du bilan complémentaire.

TTT

→ Hospitalisation en urgence.

- Mesures générales de réanimation : scope, saturation, VVP/VVC, **SNG en aspiration** si vomissement.
- Arrêt des facteurs étiologiques/aggravant : digitalique, hypokaliémie (diurétique), médicaments hypercalcémiants.
- **Réhydratation massive ++ IV** : sérum salé isotonique **3 à 6 L**/24 h pour corriger la DEC et bloquer le mécanisme d'entretien de l'hypercalcémie.

Traitement hypo-calcémiant

- **Bisphosphonate IV** (**pamidronate**) :
  . en 1 injection sur 4 h dilué dans 500 cc de soluté NaCl 9 ‰.
  . ± répétée à 2-4 jours si besoin (délai d'action de 48 h).
- **Corticothérapie IV** (0,5 à 1 mg/kg) : formes iatrogènes, myélome ou granulomatose.
- **Épuration extrarénale** (avec bain pauvre en calcium) = en urgence dans les formes graves : hypercalcémie maligne > 4,5 mmol/L, IRA oligo-anurique ou échec des traitements médicaux.
- **Diurèse forcée par furosémide IV** après expansion volémique avec compensation par NaCl : discutée, seulement en soins intensifs, à éviter en cas de myélome.
- **Calcitonine** : effet rapide, mais très transitoire, rarement utilisée, risque de tachyphylaxie.
- **Calcimimétique** (cinacalcet) seulement en cas d'hyperparathyroïdie sévère associée à un carcinome parathyroïdien.

HYPERCALCÉMIE CHRONIQUE

= Découverte fortuite ou signes cliniques de l'hypercalcémie : confirmée par 2 dosages successifs.
- Traitement non urgent si calcémie < 3,5 mmol/L, sans symptôme ni signe ECG.

BILAN ETIOLOGIQUE

C

- Prise médicamenteuse.
- Atcd de lithiase urinaire, colique néphrétique, fracture pathologique, cancer, insuffisance rénale.
- Signes tumoraux : tumeur, ADP, MT, douleur osseuse…

Bio

- **Bilan phosphocalcique** : . Hormone parathyroïdienne PTH : **calcémie, calciurie, phosphorémie, phosphaturie.**
  . Vitamine D **: calcémie, calciurie, phosphorémie.**
- **Dosage PTH 1-84** : normale ou augmentée si hyperparathyroïdie primitive, hypercalcémie familiale ou lithium.
- **Dosage PTHrp** : augmentée en cas de syndrome paranéoplasique.
- **Dosage 1,25-OH-vitamine D** (demi-vie courte) : augmentée en cas de granulomatose ou de lymphome.
- **Dosage de la vitamine D** : augmentée en cas d'intoxication à la vitamine D.

	PTH	Phosphatémie	Calciurie	25-OH-vitamine D	1-25-OH-vitamine D
Hyperparathyroïdie primaire	N ou ↗	↘	↗	N	↗
Hypercalcémie familiale	N ou↗	N ou ↘	↘	N	N
Sécrétion de PTHrp	↘	↘	↗	N	N
Hypercalcémie osseuse	↘	N ou ↗	↗↗	N	N
Hyper-vitaminose D	↘	N ou ↗	↗	↗ si exogène N si endogène	↗ si exogène ↗↗ si endogène

Recherche de pathologie maligne

➔ En cas de négativité du bilan ou de contexte évocateur (hypercalcémie aiguë, atcd néoplasiques…) :
- Dosage de **PTHrp** (si bilan phosphocalcique évocateur).
- Poumon : **RP, TDM thoracique, bronchoscopie** si doute.
- Rein : **échographie rénale, uro-TDM** si doute.
- Sein : **mammographie bilatérale, écho mammaire** et cytoponction si doute.
- Thyroïde : **échographie thyroïdienne**, cytoponction si doute.

Myélome : **EPS** et **EPU** avec immunofixation, **myélogramme**, **Rx du squelette.**

Cause rare

- Si négativité du bilan exhaustif : évoquer une **endocrinopathie** (**TSH**), une **granulomatose** (**ECA**)…

COMPLICATIONS

- Bilan biologique : . **urée, créatininémie, protéinurie/24 h.**
  . ECG, échographie/TDM rénale, Rx articulaires.

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE

Hyperparathyroïdie primaire : 1re cause d'hypercalcémie asymptomatique ou paucisymptomatique, surtout femme > 50-60 ans Cause : **adénome parathyroïdien** (80 %), **hyperplasie parathyroïdienne diffuse** (15 %), **carcinome parathyroïdien** (< 1 %).
Isolée dans la majorité des cas, ou peut s'intégrer dans :
- **NEM 1 ou NEM 2a** (hyperplasie parathyroïdienne diffuse).
- **Mutation HRPT2** : associée à une **tumeur osseuse mandibulaire.**

DG	Hypercalcémie	- Signes généralement frustre ou asymptomatique (80-90%).
	Hyper-sécrétion de PTH	- Signes osseux : . **Fractures pathologiques, douleurs osseuses, tuméfaction osseuse.** . Rx : **déminéralisation**, **ostéite fibreuse**, **résorption sous-périostée.** . **Ostéodensitométrie** : ostéopénie ou ostéoporose, principalement corticale. - **Chondrocalcinose.** - Signes rénaux : **colique néphrétique, lithiase urinaire, néphrocalcinose, IRC.**
	Biologie	- **Hypercalcémie** avec **hypercalciurie** et **hypophosphatémie** avec **hyperphosphaturie.** - **Dosage de la PTH 1-84 : normal ou augmenté** (inadapté par rapport à l'hypercalcémie). ➔ 2 examens nécessaires au diagnostic d'hyperparathyroïdie : calciurie et PTH 1-84.
BILAN	Repérage de la tumeur	➔ 2 examens nécessaires et suffisants pour le repérage de la tumeur : non systématique, seulement en cas d'indication opératoire. - **Échographie des parathyroïdes (cervicale)** : Se 50 %, Sp 93 %. - **Scintigraphie parathyroïdoienne au sesta-MIBI ou la TEP Choline**: Se 80 %, fixe les localisations ectopiques, avec soustraction de l'image thyroïdienne par scintigraphie à l'iode 121 associée ou par clichés tardifs.
	Bilan des complications	- Rénale : **urée, créat, échographie rénale** voire **scanner abdominal sans injection.** - Osseuse : **Rx du squelette, ostéodensitométrie.** - Complications de l'hypercalcémie.
	Recherche de NEM	- Non systématique, indiqué si : sujet < 50 ans, localisations multiples ou récidives.
TTT	TTT chirurgical (en 1re intention)	- Indications : . **Hyperparathyroïdie symptomatique.** . **Calcémie > 2,75 mmol/L** (ou 0,25 mmol/L au-dessus de la norme du laboratoire). . **Calciurie > 400 mg/24 h** ou **10 mmol/24 h.** . **Insuffisance rénale chronique < 60 ml/min.** . **T-Score < -2,5** sur 1 site. . **Âge < 50 ans**- Suivi impossible. - **Cervicotomie exploratrice** : exploration des 4 parathyroïdes et **parathyroïdectomie sélective** (examen de repérage facultatif) ou **exérèse subtotale** en cas d'hyperplasie (3 glandes/4). - **Chirurgie mini-invasive** : si équipe entraînée, avec examen de repérage obligatoirement, en cas de lésion parathyroïdienne unique, en l'absence de goitre ou d'antécédents de chirurgie cervicale. - Surveillance : **dosage annuel de PTH 1-84** et **bilan phosphocalcique.**
	Abstention	- **Hydratation** suffisante. - Éviter les médicaments hypercalcémiants et l'immobilisation prolongée. - Apport adéquat en calcium et vitamine D. - **Bisphosphonates** pour contrôle de la calcémie. - **Calcimimétique** = **cinacalcet** (réabsorption osseuse et rénale du calcium) : en cas d'hyperparathyroïdie primaire sans traitement chirurgical ou sans cause retrouvée. - Surveillance : **calcémie et calciurie** 2 fois/an, **créatininémie** et **ostéodensitométrie** 1 fois/an.

HYPERPARATHYROÏDIE SECONDAIRE

= Conséquence de l'hypocalcémie de **l'insuffisance rénale chronique** : calcémie normale ou diminuée.
- Avec hypercalcémie :
  - Prise médicamenteuse : **carbonate de calcium, vitamine D.**
  - **Hyperparathyroïdie tertiaire** = autonomisation irréversible des glandes parathyroïdes, surtout après transplantation rénale (normalisation de la fonction rénale) ➔ **indication chirurgicale** formelle.

HYPERCALCÉMIE FAMILIALE BÉNIGNE

= Hypercalcémie hypocalciurique familiale ;
Affection rare, due à une **mutation inhibitrice du récepteur sensible au calcium au niveau parathyroïdien et rénal ou des mutations inactivatrices des gènes *GNA11* et *AP2S1.***
Principal diagnostic différentiel de l'hyperparathyroïdie primaire : hypercalcémie modérée + PTH normale ou discrètement élevée (inadaptée).
- Principal élément discriminant : **calciurie basse**.
- Pas de prise en charge thérapeutique nécessaire.

NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE

- Affection **héréditaire** généralement autosomique dominante, à expression variable (Syndrome de Werner) ➔ **hyperfonctionnement endocrine.**

NEM 1	= Mutation du **gène MEN1** codant la **ménine.**	
	Atteinte	- **Hyperparathyroïdie primaire** (par hyperplasie surtout) : > 95 % des cas, 1re manifestation. - **Tumeur endocrine pancréatique** : **insulinome** ++, **gastrinome**… - **Adénome hypophysaire** : **prolactinome** ++, **adénome à GH.**
	Autres	- **Carcinome bronchique.** - **Carcinome thymique.** - **Tumeur corticosurrénalienne.** - **Tumeur gastrique à cellules ECL.**
	À évoquer	- Systématiquement en cas de **tumeur endocrine du pancréas.** - En cas d'**hyperparathyroïdie** ou **adénome hypophysaire** : . Atcd familiaux. . Atteinte multifocale, ectopique, récidivante. . Sujet jeune < 50 ans.
	Bilan	- **Recherche de la mutation du gène de la ménine** (après consentement). - **Calcémie, phosphorémie, PTH 1,84.** - **Gastrinémie, insulinémie, VIP, glucagon.** - **Bilan d'adénome hypophysaire ± IRM cérébrale.**
NEM 2	= Mutation du **proto-oncogène RET** (Syndrome de Sipple), à transmission autosomique dominante.	
	Atteinte	- **Cancer médullaire de la thyroïde** : 1re manifestation, retrouvé dans 100 % des cas. - **Phéochromocytome** : 50 % des cas. - Selon le type : . 2a : **hyperparathyroïdie primaire.** . 2 b (5 %) : **aspect marfanoïde, névrome sous-muqueux, ganglioneuromatose digestive.**
	À évoquer	- Systématiquement en cas de **cancer médullaire de la thyroïde** ou de **phéochromocytome.** - En cas d'hyperparathyroïdie : si atcd familial, atteinte multifocale, ectopique, récidivante ou sujet < 50 ans.
	Bilan	- **Recherche de la mutation du proto-oncogène RET** (après consentement). - **Calcémie, phosphorémie, PTH 1,84.** - **Calcitonine basale** et **sous pentagastrine.** - **Métanéphrines** et **normétanéphrines urinaires** des 24 h.

Enquête génétique familiale : arbre génétique à partir du cas index et recherche de la mutation (après consentement).
- Absence de mutation : arrêt des recherches.
- Mutation présente : **bilan complet selon la NEM**, voire **mesure prophylactique** (thyroïdectomie prophylactique si NEM2).